

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭56-49378

⑪ Int. Cl.³
C 07 D 401/12
A 61 K 31/47

識別記号
ABU
AED

庁内整理番号
6670-4C

⑬ 公開 昭和56年(1981)5月2日

発明の数 6
審査請求 未請求

//(C 07 D 401/12
215/00
257/00)

(全 23 頁)

⑭ テトラゾリルアルコキシカルボスチリル誘導
体

外開 2-28

⑯ 発 明 者 中川量之

徳島市川内町大松774番地

⑰ 特 願 昭54-108389

⑱ 出 願 昭54(1979)8月25日

⑲ 発 明 者 西孝夫

徳島県板野郡北島町太郎八須字

⑳ 出 願 人 大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2丁目
9番地

㉑ 代 理 人 弁理士 青山 篠 外 2 名

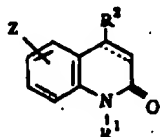
明 細 書

1. 発明の名称

テトラゾリルアルコキシカルボスチリル誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基またはフェニルアルキル基、 R^2 は水素原子、低級アルキル基または、式 $-O-A-\text{N}=\text{N}-\text{N}=\text{N}-$ で示される基

、 R^3 は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、フェニル基またはフェニルアルキル基、Aは低級アルキレン基、Zは水素原子または式 $-O-A-\text{N}=\text{N}-\text{N}=\text{N}-$ で示される基であつ

て、その置換位置は5,6,7または8位であり、カルボスチリルの8位と4位の炭素間結合は一重結

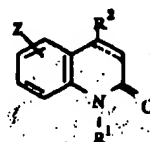
合または二重結合を示す。さらに上記のベンゾイル基、フェニルアルキル基およびフェニル基のフェニル環は置換基を有していてもよい。ただし、Zと R^3 とはいずれか一方が式 $-O-A-\text{N}=\text{N}-\text{N}=\text{N}-$ で示さ

れる基であり、かつ、両者が共に水素であるとはなく、また、 R^1 および R^2 が水素原子、Aがトリメチレン基、式 $-O-A-\text{N}=\text{N}-\text{N}=\text{N}-$ で示される側鎖の


置換位置がカルボスチリルの8位であつて、カルボスチリルの8位と4位の炭素間結合が二重結合を示す場合には、 R^3 は低級アルキル基またはシクロアルキル基以外の基である]


で示される化合物。


(2) 一般式




(式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基

またはフェニルアルキル基、 R^2 は水素原子、低級アルキル基または、式 -O-A-  で示される


基、 R^3 は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、フェニル基またはフェニルアルキル基、Aは低級アルキレン基、Zは水素原子または式 -O-A-  で示される基であ


つて、その置換位置は5,6,7または8位であり、カルボステリルの8位と4位の炭素間結合は一重結合または二重結合を示す。さらに上記のベンゾイル基、フェニルアルキル基およびフェニル基のフェニル環は置換基を有してもよい。ただし、Zと R^2 とはいずれか一方が式 -O-A-  で示さ

れる基であり、かつ、両者が共に水素であることはなく、また、 R^1 および R^2 が水素原子、Aがトリメチレン基、式 -O-A-  で示される側鎖の置

換位置がカルボステリルの8位であつて、カルボ

(8)

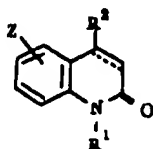
結合または二重結合を示す。さらに上記のベンゾイル基、フェニルアルキル基およびフェニル基のフェニル環は置換基を有していてもよい。ただし、Zと R^2 とはいずれか一方が式 -O-A-  で

示される基であり、かつ、両者が共に水素であることはなく、また、 R^1 および R^2 が水素原子、Aがトリメチレン基、式 -O-A-  で示される側

鎖の置換位置がカルボステリルの8位であつて、カルボステリルの8位と4位の炭素間結合が二重結合を示す場合には、 R^2 は低級アルキル基またはシクロアルキル基以外の基である]

で示される化合物を有効成分とするホスホジェステラフェーゼ阻害剤。

(4)一般式



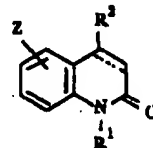
(式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級ア


(5)


ステリルの8位と4位の炭素間結合が二重結合を示す場合には、 R^2 は低級アルキル基またはシクロアルキル基以外の基である]

で示される化合物を有効成分とする抗血腫剤。

(例)一般式





(式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基またはフェニルアルキル基、 R^2 は水素原子、低級アルキル基または、式 -O-A-  で示される


基、 R^3 は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、フェニル基またはフェニルアルキル基、Aは低級アルキレン基、Zは水素原子または式 -O-A-  で示される基であ


つて、その置換位置は5,6,7または8位であり、カルボステリルの8位と4位の炭素間結合は一重

(4)

結合、低級アルカノイル基、ベンゾイル基またはフェニルアルキル基、 R^2 は水素原子、低級アルキル基または、式 -O-A-  で示される

基、 R^3 は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、フェニル基またはフェニルアルキル基、Aは低級アルキレン基、Zは水素原子または式 -O-A-  で示される基であ

つてその置換位置は5,6,7または8位であり、カルボステリルの8位と4位の炭素間結合は一重結合または二重結合を示す。さらに上記のベンゾイル基、フェニルアルキル基およびフェニル基のフェニル環は置換基を有していてもよい。ただし、Zと R^2 とはいずれか一方が式 -O-A-  で示

される基であり、かつ、両者が共に水素であることはなく、また、 R^1 および R^2 が水素原子、Aがトリメチレン基、式 -O-A-  で示される側鎖

(6)

の置換位置がカルボステリルの8位であつて、カルボステリルの8位と4位の炭素間結合が二重結合を示す場合には、 R^1 は低級アルキル基またはシクロアルキル基以外の基である]

で示される化合物を有効成分とする頭痛鎮痛改善剤

(5)一般式



[式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基またはフェニルアルキル基、 R^2 は水素原子、低級アルキル基または、式 $-O-A-\begin{smallmatrix} N-N \\ | \quad | \\ N-N \end{smallmatrix}$ で示される

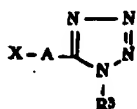
基、 R^3 は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、フェニル基またはフェニルアルキル基、Aは低級アルキレン基、Zは水素原子または式 $-O-A-\begin{smallmatrix} N-N \\ | \quad | \\ N-N \end{smallmatrix}$ で示される基で

あつて、その置換位置は5,6,7または8位であり、

(7)

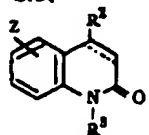
炭素間結合は後記と同じ、Z'は水素原子またはヒドロキシ基、 R^1 は水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ基である。ただし、Z'と R^1 とはいずれか一方がヒドロキシ基であり、かつ、両者が共に水素原子であることはない]

で示されるヒドロキシカルボステリルと一般式



[式中、 R^1 およびAは後記に同じ、Xはハロゲン原子である]

で示されるテトラゾール誘導体とを反応させることを特徴とする一般式



[式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基またはフェニルアルキル基、 R^2 は水素原子、低級

(8)

特開昭56- 49378(3)

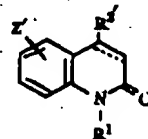
カルボステリルの8位と4位の炭素間結合は一重結合または二重結合を示す。さらに上記のベンゾイル基、フェニルアルキル基およびフェニル基のフェニル環は置換基を有していてもよい。ただし、Zと R^1 とはいずれか一方が式 $-O-A-\begin{smallmatrix} N-N \\ | \quad | \\ N-N \end{smallmatrix}$ で

示される基であり、かつ、両者が共に水素であることはなく、また、 R^1 および R^2 が水素原子、Aがトリメチレン基、式 $-O-A-\begin{smallmatrix} N-N \\ | \quad | \\ N-N \end{smallmatrix}$ で示される側鎖

の置換位置がカルボステリルの8位であつて、カルボステリルの8位と4位の炭素間結合が二重結合を示す場合には、 R^1 は低級アルキル基またはシクロアルキル基以外の基である]

で示される化合物を有効成分とする降圧剤。

(6)一般式



[式中、 R^1 およびカルボステリルの8位と4位の

(8)

アルキル基または、式 $-O-A-\begin{smallmatrix} N-N \\ | \quad | \\ N-N \end{smallmatrix}$ で示される

基、 R^3 は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、フェニル基またはフェニルアルキル基、Aは低級アルキレン基、Zは水素原子または式 $-O-A-\begin{smallmatrix} N-N \\ | \quad | \\ N-N \end{smallmatrix}$ で示される基であ

つて、その置換位置は5,6,7または8位であり、カルボステリルの8位と4位の炭素間結合は一重結合または二重結合を示す。さらに上記のベンゾイル基、フェニルアルキル基およびフェニル基のフェニル環は置換基を有していてもよい。ただし、Zと R^1 とはいずれか一方が式 $-O-A-\begin{smallmatrix} N-N \\ | \quad | \\ N-N \end{smallmatrix}$ で

示される基であり、かつ、両者が共に水素であることはなく、また、 R^1 および R^2 が水素原子、Aがトリメチレン基、式 $-O-A-\begin{smallmatrix} N-N \\ | \quad | \\ N-N \end{smallmatrix}$ で示される

側鎖の置換位置がカルボステリルの8位であつて、カルボステリルの8位と4位の炭素間結合が二重

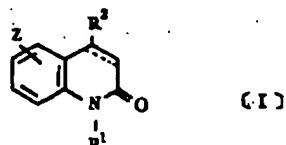
結合を示す場合には、 R^2 は低級アルキル基またはシクロアルキル基以外の基である)

で示される化合物の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、新規なアトラゾリルアルコキシカルボステリル誘導体に関する。

本発明の化合物は一般式(I)で表わされるアトラゾリルアルコキシカルボステリル誘導体である。



(式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基またはフェニルアルキル基、 R^2 は水素原子、低級アルキル基または、式 $-O-A-\begin{smallmatrix} N-N \\ | \quad | \\ R^3 \end{smallmatrix}$ で示される

基、 R^3 は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、フェニル基またはフェニルアルキル基、Aは低級アルキレン基、Zは水

(11)

素、50-142576、52-116482および54-80188号公開公報記載の化合物が知られている。

本明細書において、低級アルキル基としては直鎖または分枝状のアルキル基を含み、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチルなどが挙げられる。低級アルケニル基としては、直鎖または分枝状のアルケニル基を含み、例えばビニル、アリル、クロチル、1-メチルアリル基などが挙げられる。低級アルカノイル基としては直鎖または分枝状のアルカノイル基を含み、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル基などが挙げられる。フェニルアルキル基としては、例えばベンジル、 α -フェネチル、 β -フェネチル、 δ -フェニルプロピル、 ϵ -フェニルブチル、1,1-ジメチル-2-フェニルエチル、ジフェニルメチル基などが挙げられる。シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプタ

(13)

炭原子または式 $-O-A-\begin{smallmatrix} N-N \\ | \quad | \\ R^3 \end{smallmatrix}$ で示される基で

あつて、その置換位置は5,6,7または8位であり、カルボステリルの8位と4位の炭素間結合は一重結合または二重結合を示す。さらに上記のベンゾイル基、フェニルアルキル基およびフェニル基のフェニル環は置換基を有していてもよい。ただし、Zと R^2 とはいずれか一方が式 $-O-A-\begin{smallmatrix} N-N \\ | \quad | \\ R^3 \end{smallmatrix}$ で

示される基であり、かつ、両者が共に水素であることはなく、また、 R^1 および R^2 が水素原子、Aがトリメチレン基、式 $-O-A-\begin{smallmatrix} N-N \\ | \quad | \\ R^3 \end{smallmatrix}$ で示される側鎖の

置換位置がカルボステリルの8位であつて、カルボステリルの8位と4位の炭素間結合が二重結合を示す場合には、 R^2 は低級アルキル基またはシクロアルキル基以外の基である)

従来、本発明の化合物と類似のカルボステリル誘導体としては、例えば、特開昭50-1069

(12)

ル、シクロオクチルなどが挙げられる。シクロアルキルアルキル基としては、例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロオクチルメチル、2-シクロヘキシルエチル、2-シクロオクチルエチル、1-メチル-2-シクロヘキシルエチル、8-シクロヘプタチルプロピル、 ϵ -シクロヘキシルブチル、1,1-ジメチル-2-シクロヘキシルエチル、ジシクロヘキシルメチル基などが挙げられる。

上記のベンゾイル基、フェニルアルキル基およびフェニル基のフェニル環は適当な置換基を有していてもよく、置換基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシなどの低級アルコキシ基、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチルなどの低級アルキル基、塩素原子、フッ素原子、臭素原子などのハロゲン原子、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、メチルエチルアミ

(14)

ノ基などのジ低級アルキルアミノ基、ニトロ基、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ基などの低級アルキレンジオキシ基などを挙げることができる。該置換基を有するものとしては、例えば4-クロルフエニル、8,5-ジクロルフエニル、2-ブロムフェニル、4-メトキシフェニル、8,4-ジメトキシフェニル、2-ニトロフェニル、8,4,5-トリメトキシフェニル、2-メチルフェニル、4-エチルフェニル、8,4-ジメチルフェニル、8,4-メチレンジオキシフェニル、2-クロル-4-ニトロフェニル、4-ジメチルアミノフェニル基などの置換フェニル基、4-クロルベンゾイル、8,5-ジクロルベンゾイル、2-ブロムベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、8,4-ジメトキシベンゾイル、2-ニトロベンゾイル、8,4,5-トリメトキシベンゾイル、2-メチルベンゾイル、4-エチルベンゾイル、8,4-ジメチルベンゾイル、8,4-メチレンジオキシベンゾイル、2-クロル-4-ニトロベンゾイル、4-ジメチルアミノベンゾイル基な

(15)

ル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル、

6-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル、

4-(8-(1-エチルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

4-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

8-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)-4-メチルカルボステリル、

5-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

7-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

8-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

5-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカル

(17)

ルの置換ベンゾイル基、4-クロルベンジル、8,5-ジクロルベンジル、β-2-ブロムフェネチル、4-メトキシベンジル、β-8,4-ジメトキシフェネチル、2-ニトロベンジル、β-8,4,5-トリメトキシフェネチル、2-メチルベンジル、α-4-エチルフェネチル、β-8,4-ジメチルフェネチル、β-8,4-メチレンジオキシフェネチル、2-クロル-4-ニトロベンジル、β-4-ジメチルアミノフェネチル基などの置換フェニルアルキル基を挙げることができる。

また、一般式(1)においてAで示される低級アルキレン基としては、直鎖もしくは分枝状のアルキレン基を挙げることができ、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、2-エチルエチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、2-メチルトリメチレン、2,2-ジメチルトリメチレン、1-メチルトリメチレン基などを例示できる。

本発明の代表的な化合物を以下に列挙する。

6-[8-(1-エチルテトラゾール-5-イ

(18)

ボステリル、

7-[8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル、

8-[8-(1-メチルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

5-[8-(1-エチルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル、

6-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イルメトキシ)カルボステリル、

6-[2-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)エトキシ)カルボステリル、

5-[4-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

6-[5-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)ペンチルオキシ)カルボステリル、

7-[6-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)ヘキシルオキシ)カルボステリル、

6-[4-(1-シクロヘキシルテトラゾール

(18)

-5-イル)ブトキシ]-8,4-ジヒドロカルボ
ステリル、

1-メチル-6-[8-(1-シクロヘキシル
テトラゾール-5-イル)プロポキシ]カルボ
ステリル、

1-エチル-6-[8-(1-シクロペンチル
テトラゾール-5-イル)プロポキシ]-8,4-
ジヒドロカルボステリル、

1-ブチル-6-[8-(1-シクロヘキシル
テトラゾール-5-イル)プロポキシ]カルボ
ステリル、

1-イソプロピル-7-[8-(1-シクロヘ
キシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]-
8,4-ジヒドロカルボステリル、

1-メチル-6-[8-(1-エチルテトラ
ゾール-5-イル)プロポキシ]カルボステリル、

1-エチル-8-[8-(1-エチルテトラ
ゾール-5-イル)プロポキシ]-8,4-ジヒド
ロカルボステリル、

1-メチル-5-[8-(1-シクロヘキシル

(19)

キシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]-
8,4-ジヒドロカルボステリル、

1-アセチル-5-[8-(1-シクロヘキ
シルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]カル
ボステリル、

1-イソブチル-8-[8-(1-シクロヘ
キシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]-
8,4-ジヒドロカルボステリル、

1-アセチル-6-[8-(1-エチルテトラ
ゾール-5-イル)プロポキシ]カルボステリル、

1-アセチル-7-[4-(1-エチルテトラ
ゾール-5-イル)ブトキシ]-8,4-ジヒド
ロカルボステリル、

1-ベンゾイル-8-[8-(1-シクロヘキ
シルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]カル
ボステリル、

1-ベンゾイル-5-[8-(1-シクロヘキ
シルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]カル
ボステリル、

1-ベンゾイル-7-[8-(1-シクロヘキ

(21)

テトラゾール-5-イル)プロポキシ]カルボ
ステリル、

1-アリル-6-[8-(1-シクロヘキシル
テトラゾール-5-イル)プロポキシ]カルボ
ステリル、

1-クロチル-5-[4-(1-シクロヘキ
シルテトラゾール-5-イル)ブトキシ]-8,4-
ジヒドロカルボステリル、

1-アリル-7-[8-(1-シクロオクチル
テトラゾール-5-イル)プロポキシ]カルボ
ステリル、

1-アリル-6-[8-(1-エチルテトラ
ゾール-5-イル)プロポキシ]カルボステリル、

1-アリル-8-[4-(1-イソプロピルテ
トラゾール-5-イル)ブトキシ]カルボステリ
ル、

1-アセチル-6-[8-(1-シクロヘキ
シルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]カル
ボステリル、

1-プロピオニル-6-[8-(1-シクロヘ

(20)

キシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]-8,
4-ジヒドロカルボステリル、

1-ベンゾイル-6-[8-(1-エチルテ
トラゾール-5-イル)プロポキシ]カルボ
ステリル、

1-ベンジル-8-[8-(1-シクロヘキ
シルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]カル
ボステリル、

1-ベンジル-5-[8-(1-シクロヘキ
シルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]カル
ボステリル、

1-β-フェネチル-6-[8-(1-シクロ
ヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]
-8,4-ジヒドロカルボステリル、

1-ベンジル-8-[8-(1-シクロヘキ
シルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]カル
ボステリル、

1-ベンジル-6-[8-(1-エチルテトラ
ゾール-5-イル)プロポキシ]カルボステリル、

1-ベンジル-7-[4-(1-エチルテトラ

(22)

ゾール-5-イル)プロキシ]-8,4-ジヒドロ
カルボステリル、

6-(2-メチル-8-(1-シクロヘキシル
テトラゾール-5-イル)プロキシ)カルボス
テリル、

6-(2,2-ジメチル-8-(1-シクロヘキ
シルテトラゾール-5-イル)プロキシ)カル
ボステリル、

6-(1-メチル-8-(1-シクロオクチル
テトラゾール-5-イル)プロキシ)カルボス
テリル、

6-(2-メチル-8-(1-ベンジルテトラ
ゾール-5-イル)プロキシ)カルボステリル、

6-(8-メチル-4-(1-シクロヘキシル
テトラゾール-5-イル)プロキシ)カルボス
テリル、

6-(2-エチル-2-(1-シクロヘキシルテ
トラゾール-5-イル)エトキシ)カルボステリ
ル、

8-(8-メチル-8-(1-シクロヘキシル

(23)

メチルテトラゾール-5-イル)プロキシ)カル
ボステリル、

8-(2-メチル-8-(1-フェニルテトラ
ゾール-5-イル)プロキシ)カルボステリル、

1-ベンジル-6-(8-メチル-4-(1-
ベンジルテトラゾール-5-イル)プロキシ)カル
ボステリル、

4-(2-メチル-8-(1-シクロヘキシル
テトラゾール-5-イル)プロキシ)カルボス
テリル、

8-(8-(1-イソプロピルテトラゾール-
5-イル)プロキシ)カルボステリル、

8-(8-(1-シクロオクチルテトラゾール
-5-イル)プロキシ)-8,4-ジヒドロカル
ボステリル、

8-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール
-5-イル)プロキシ)-8,4-ジヒドロカル
ボステリル、

8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-
イルメトキシ)カルボステリル、

(25)

テトラゾール-5-イル)プロキシ)カルボス
テリル、

6-(2-メチル-8-(1-シクロヘキシル
テトラゾール-5-イル)プロキシ)-8,4-
ジヒドロカルボステリル、

8-(2-メチル-8-(1-ベンジルテトラ
ゾール-5-イル)プロキシ)-8,4-ジヒド
ロカルボステリル、

6-(2,2-ジメチル-8-(1-シクロヘキ
シルテトラゾール-5-イル)プロキシ)カル
ボステリル、

5-(2-メチル-8-(1-シクロヘキシル
テトラゾール-5-イル)プロキシ)カルボス
テリル、

5-(2-メチル-8-(1-ベンジルテトラ
ゾール-5-イル)プロキシ)カルボステリル、

1-メチル-6-(2-メチル-8-(1-シ
クロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロキシ
)カルボステリル、

8-(2-メチル-8-(1-シクロヘキシル

(24)

8-(8-(1-シクロヘキシルメチルテトラ
ゾール-5-イル)プロキシ)カルボステリル、

6-(8-(1-(2-シクロヘキシルエチル
)テトラゾール-5-イル)プロキシ)カルボ
ステリル、

5-(8-(1-シクロヘキシルメチルテトラ
ゾール-5-イル)プロキシ)カルボステリル、

7-(8-(1-シクロオクチルメチルテトラ
ゾール-5-イル)プロキシ)カルボステリル、

8-(8-(1-シクロヘキシルメチルテトラ
ゾール-5-イル)プロキシ)-8,4-ジヒ
ドロカルボステリル、

1-メチル-6-(8-(1-シクロヘキシル
メチルテトラゾール-5-イル)プロキシ)カル
ボステリル、

1-アリル-5-(8-(1-シクロヘキシル
メチルテトラゾール-5-イル)プロキシ)-
8,4-ジヒドロカルボステリル、

1-ベンジル-6-(8-(1-シクロヘキシル
メチルテトラゾール-5-イル)プロキシ)

(26)

カルボステリル、

1-アセチル-6-[8-(1-シクロヘキシルメチルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]カルボステリル、

6-[8-(1-フェニルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]カルボステリル、

6-[8-(1-フェニルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]-8,4-ジヒドロカルボステリル、

5-[8-(1-フェニルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]カルボステリル、

4-[8-(1-フェニルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]カルボステリル、

8-[8-(1-フェニルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]-8,4-ジヒドロカルボステリル、

1-メチル-6-[8-(1-フェニルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]カルボステリル、

1-アセチル-8-[8-(1-フェニルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]カルボステリル、

(27)

リル、

8-[8-(1-ベンジルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]-8,4-ジヒドロカルボステリル、

1-メチル-6-[8-(1-ベンジルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]カルボステリル、

1-アリル-5-[8-(1-ベンジルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]-8,4-ジヒドロカルボステリル、

1-ベンジル-6-[8-(1-ベンジルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]カルボステリル、

1-アセチル-6-[8-(1-ベンジルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]カルボステリル、

1-ベンゾイル-6-[8-(1-ベンジルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]カルボステリル、

6-[8-(1-(4-フェニルブチル)テトラゾール-5-イル)プロポキシ]カルボステリル、

(29)

ル、

1-ベンジル-6-[8-(1-フェニルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]カルボステリル、

1-アリル-5-[8-(1-フェニルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]-8,4-ジヒドロカルボステリル、

7-(1-ベンジルテトラゾール-5-イル)メトキシ]-8,4-ジヒドロカルボステリル、

6-[8-(1-ベンジルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]カルボステリル、

6-[8-(1-β-フェネチルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]カルボステリル、

6-[8-(1-ベンジルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]-8,4-ジヒドロカルボステリル、

5-[8-(1-ベンジルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]カルボステリル、

7-[8-(1-ベンジルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]-8,4-ジヒドロカルボステリル、

(28)

ル、

6-[8-(1-シクロヘキシルメチルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]-4-エチルカルボステリル、

6-[8-(1-シクロヘキシルメチルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]-1,4-ジメチルカルボステリル、

5-[8-(1-ベンジルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]-4-メチルカルボステリル、

6-[8-(1-エチルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]-4-メチルカルボステリル、

7-[8-(1-フェニルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]-4-メチルカルボステリル、

1-(8,4,5-トリメトキシベンゾイル)-6-[8-(1-シクロヘキシルメチルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]-8,4-ジヒドロカルボステリル、

1-(8,4-ジメトキシベンゾイル)-6-[8-(1-シクロヘキシルメチルテトラゾール-5-イル)プロポキシ]-8,4-ジヒドロカルボステリル、

(30)

ル、

1-(4-クロルベンゾイル)-6-(8-(1-ベンジルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル、

1-(2-メチルベンゾイル)-5-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

1-(4-クロルベンジル)-6-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

1-(β-8,4-ジメトキシフェネチル)-6-(8-(1-ベンジルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

1-(2-メチルベンジル)-6-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル、

1-(β-8,4-メチレンジオキシフェネチル)-6-(4-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

6-(8-(1-(4-クロルベンジル)テ

(81)

6-(8-(1-(β-8,4-ジメチルフェネチル)テトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

6-(8-(1-(β-8,4-メチレンジオキシフェネチル)テトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

6-(8-(1-(β-4-ジメチルアミノフェネチル)テトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

6-(8-(1-(4-クロルフェニル)テトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

5-(8-(1-(8,5-ジクロルフェニル)テトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

6-(8-(1-(4-メトキシフェニル)テトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

6-(8-(1-(2-メチルフェニル)テトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル

(88)

ラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

6-(8-(1-(8,5-ジクロルベンジル)テトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

5-(8-(1-(β-2-ブロムフェネチル)テトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

6-(8-(1-(4-メトキシベンジル)テトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

6-(8-(1-(β-8,4-ジメトキシフェネチル)テトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

5-(8-(1-(β-8,4-ジメトキシフェネチル)テトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

6-(8-(1-(2-メチルベンジル)テトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

(82)

ル、

6-(1-(4-エチルフェニル)テトラゾール-5-イルメトキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル、

6-(4-(1-(8,4-ジメチルフェニル)テトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

6-(8-(1-(8,4-メチレンジオキシフェニル)テトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

6-(1-(2-クロル-4-ニトロフェニル)テトラゾール-5-イルメトキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル、

5-(8-(1-(4-ジメチルアミノフェニル)テトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

4-メチル-7-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、

7-(8-(1-フェニルテトラゾール-5-

(84)

イル)プロボキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル、

1-エチル-8-(8-(1-シクロヘキシルメチルテトラゾール-5-イル)プロボキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル、

1-プロピオン-8-(1-ベンジルテトラゾール-5-イルメトキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル、

8-(4-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)ブトキシ)カルボステリル、

8-(8-(1-シクロオクチルテトラゾール-5-イル)プロボキシ)カルボステリル、

8-(1-ベンジルテトラゾール-5-イルメトキシ)カルボステリル、

5-(8-(1-シクロペンチルテトラゾール-5-イル)プロボキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル、

1-ベンゾイル-8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イルメトキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル

(86)

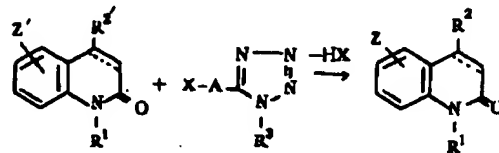
ラゾール誘導体〔Ⅱ〕とを常法により脱ハロゲン化水素反応に付して製造される。式〔Ⅱ〕中のハロゲン原子としては臭素、塩素、ヨウ素が挙げられる。この脱ハロゲン化水素反応は塩基性化合物を脱ハロゲン化水素剤として用いて行なわれる。塩基性化合物としては公知のものを広く使用でき、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸類などの無機塩基、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、ナトリウムメタラート、ナトリウムエタラートなどのアルコラート、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン、1,5-ジアザビシクロ〔4,8,0〕ノネン-5(DBN)、1,5-ジアザビシクロ〔5,4,0〕ウンデセン-5(DBU)、1,4-ジアザビシクロ〔2,2,2〕オクタン(DABCO)、などの有機塩基が挙げられる。該反応は無溶媒でもあるいは溶媒の存在下でも行なわれ、溶媒としては反応に影響を与えない不活性のも

(87)

4-(8-(1-シクロヘキシルメチルテトラゾール-5-イル)プロボキシ)カルボステリル、

本発明の化合物は、例えば、つぎの反応式-1に示す方法により製造できる。

反応式-1:



(II)

(III)

(I)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 、 Z およびカルボステリルの8位と4位の炭素間結合は前記と同じ、 X はハロゲン原子、 Z' は水素原子またはヒドロキシ基、 R^3 は水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ基である。ただし、 Z' と R^3 とはいずれか一方がヒドロキシ基であり、かつ、両者が共に水素原子であることはない)

上記反応式-1で示されるように、本発明のテトラゾリルアルコキシカルボステリル誘導体〔I〕は、公知のヒドロキシカルボステリル〔II〕とテト

(88)

のがすべて用いられ、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、ジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグリム、ジグリムなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどの非プロトン性極性溶媒などが挙げられる。また該反応はヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムなどの金属ヨウ化物の存在下に行なうのが有利である。

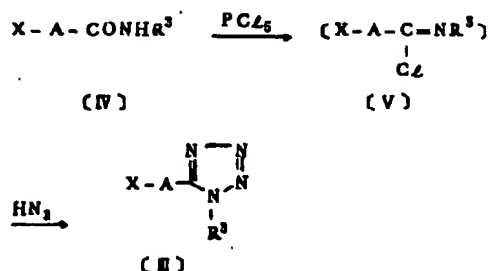
上記方法におけるヒドロキシカルボステリル〔II〕とテトラゾール誘導体〔III〕との使用割合はとくに限定されず、広範囲の中から適宜に選択されるが、通常、前者に対して後者を等モル〜5倍モル、好ましくは等モル〜2倍モル量にて用いるのが望ましい。また、その反応温度もとくに限定されないが、通常、室温〜200℃、好ましくは

(88)

50～150℃で行なわれる。反応時間は通常1～80時間、好ましくは1～15時間である。

上記の方法で用いられる一方の出発原料であるヒドロキシカルボステリル(II)は公知化合物であるが、他方の出発原料であるテトラゾール誘導体(III)は未知化合物であり、例えば下記反応式-2で示される方法により製造される。

反応式-2:



(式中、Xは塩素、臭素およびヨウ素などのハロゲン原子を示し、R³およびAは前記に同じ)。

すなわち、公知のもしくは公知と同様の方法で製造される一般式(IV)で表わされるハロアミド

(39)

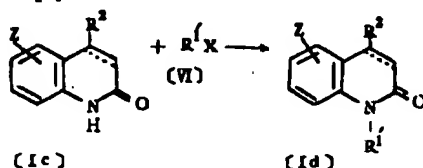
などの溶液として使用する)と反応させる。ハロイミン誘導体(V)とHN₃との使用割合は、通常、前者に対して後者を等モル～2倍モル、好ましくは等モル～1.2倍モル使用するが望ましい。またその反応温度は通常-20～50℃、好ましくは0～25℃であり、また反応時間は80分～5時間、好ましくは1～2時間である。

また、本発明の化合物は、下記反応式-3および4に示した方法によつても製造できる。

反応式-3:



反応式-4:



(41)

にPCl₅を反応させてハロイミン誘導体(V)とし、これを単離することなくアジ化水素酸(HN₃)を反応させてテトラゾール誘導体(III)を得る。

ハロアミド(IV)とPCl₅の反応は一般に溶液中で行なわれる。使用される溶媒としては反応に悪影響を与えない不活性のものがすべて用いられ、例えばベンゼン、キシレン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、クロルベンゼン、ブロモベンゼンなどのハロゲン化芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジオキサンなどのエーテル類、n-ヘキサン、n-ヘプタンなどの炭化水素類が挙げられる。ハロアミド(IV)とPCl₅の使用割合は通常、前者に対して後者を等モル～2倍モル、好ましくは等モル～1.2倍モル使用するのが望ましい。またその反応温度は通常-20～50℃、好ましくは0～25℃であり、また反応時間は80分～5時間、好ましくは1～2時間である。

以上のようにして得られたハロイミン誘導体(V)は単離することなく、HN₃(通常は、ベンゼン、キシレン、ジエチルエーテル、n-ヘキサン

(40)

(式中、R¹は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基またはフェニルアルキル基を示す。R¹、R²、R³、X、A、Zおよびカルボステリルの8位と4位の炭素間結合は前記と同じ)

すなわち、一般式(Ib)の化合物は一般式(Ia)の化合物を脱水素することにより製造され、また一般式(Ia)の化合物は一般式(Ib)の化合物を還元することにより製造される。また一般式(Id)の化合物は一般式(Ic)の化合物と一般式(VI)の化合物とを脱ハロゲン化水素反応させることにより製造される。

反応式-3において、一般式(Ia)の化合物の脱水素は、常法により、適当な溶媒中、酸化剤を用いて脱水素反応に付することにより達成される。用いられる酸化剤としては、2,8-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン(以下、DDQと略す)、クロラニル(2,8,5,6-テトラクロロベンゾキノン)などのベンゾキノン類、二酸化セレン、パラジウム炭素などの金属触媒、N-ブロモサク

(42)

レンジミド、臭素などのブロム化剤などが挙げられる。また溶媒としては、ジオキサン、テトラヒドロフラン、2-メトキシエタノール、ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、ブタノール、アミルアルコール、ヘキサノールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどの非プロトン性の極性溶媒などが挙げられる。本反応の反応条件として、反応温度は室温〜300℃、好ましくは50〜200℃、反応時間は1時間〜2日間、好ましくは1〜20時間が好適であり、また酸化剤の使用割合は、ベンゾキノン類、ブロム化剤を用いる場合は、化合物(Ia)に対して等モル〜5倍モル、好ましくは等モル〜2倍モル量である。

反応式-8において、化合物(Ia)の接触還元は、常法にしたがい、適当な溶媒中、触媒を用い

(48)

エステルなど)、エチレングリコール、エーテル類(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)、芳香族炭化水素類(ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、シクロアルカン類(シクロペンタン、シクロヘキサンなど)、n-アルカン類(n-ヘキサン、n-ペンタンなど)が挙げられる。反応条件は、通常、水素圧常圧または加圧下、好ましくは1〜20気圧にて、室温〜溶媒の沸点、好ましくは室温〜100℃で行なうのが好適である。

反応式-4において、化合物(Ic)と化合物(VI)との反応は、化合物(Ic)をアルカリ金属塩の形で、化合物(VI)と反応させることにより実施される。化合物(Ic)からそれに相当するアルカリ金属塩を得る反応は、アルカリ金属化合物の存在下に行なわれる。ここに使用されるアルカリ金属化合物としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水化物、金属ナトリウムのときアルカリ金属およびアジ化ナトリウムなどが挙げられる。この反応は一般に溶媒中で行

(45)

て水素添加することにより行なわれる。用いられる触媒としては公知のもの、たとえば、白金線、白金板、白金屑、白金黒、酸化白金、コロイド白金などの白金触媒、パラジウム黒、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム-炭酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウム、パラジウム炭素、パラジウムシリカゲル、コロイドパラジウムなどのパラジウム触媒、石綿つきロジウム、イリジウム、コロイドロジウム、ルチニウム触媒、コロイドイリジウムなどの白金族触媒、還元ニッケル、酸化ニッケル、フネーニッケル、濃縮ニッケル、濃縮ニッケルの熱分解で生じるニッケル触媒、還元ニッケルなどのニッケル触媒、還元コバルト、フネーコバルト、濃縮コバルトなどのコバルト触媒、還元鉄、フネー鉄などの鉄触媒、還元銅、フネー銅、ウルマン銅などの銅触媒、さらに亜鉛のようなその他の金属触媒が挙げられる。用いられる溶媒としては、低級アルコール(メタノール、エタノール、イソプロパノールなど)、水、酢酸、酢酸エステル(酢酸メチルエステル、酢酸エチル

(44)

なわれ、この際使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどのベンゼン系溶媒、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミドなどの非プロトン極性溶媒などが挙げられ、ことに上記非プロトン極性溶媒を用いるのが好ましい。上記アルカリ金属化合物の使用量は化合物(Ic)に対し、通常等モル〜5倍モル用いるのがよく、特に等モル〜3倍モル用いるのが好ましい。反応温度は適宜選択されるが、反応は通常0℃〜200℃の広い範囲で進行し、室温〜50℃で有利に進行する。この反応により化合物(Ic)の1位置換部位がアルカリ金属で置換された化合物が得られる。上記で得られる化合物(Ic)のアルカリ金属塩と化合物(VI)とから化合物(Id)を得る反応は縮合反応であり、常法により容易に行なうことができるが、一般には、例えば、ジメチルホルムアミド溶媒中室温で反応させることにより最も好ましく進行する。化

(46)

合物〔VI〕の使用量は広い範囲内で適宜選択されるが、化合物〔Ic〕のアルカリ金属塩に対し、等モル～5倍モル用いるのがよく、特に等モル～3倍モル用いるのが好ましい。なお、本発明においては、上記二段階操作に限らず、例えば、一般式〔Ic〕および〔VI〕で表わされる各化合物および前記アルカリ金属化合物の三者を同時に反応系内に存在させて反応を行なうことも勿論可能であり、この場合も上記と同様の反応経路を経て本発明の化合物〔Id〕が得られる。

かくして製造される一般式〔I〕の化合物は通常分離手段により容易に単離精製できる。該分離手段としては、例えば溶媒抽出法、溶媒希釈法、再結晶法、液体クロマトグラフィーなどを例示できる。

本発明化合物はそのままであるいは慣用の製剤組体と共に動物および人に投与することができる。投与単位形態としては特に限定がなく、必要に応じて適宜選択して使用される。かかる投与単位形態としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、各種経口

(47)

に溶解して製造される。好ましい組体は水または塩水である。所望の透明度、安定性および経口使用の適応性を有する液剤は約1～500mgの有効成分を、水および有機溶剤に溶解し、さらに分子量200～50000のポリエチレングリコールに溶解して製造される。かかる液剤にはナトリウムカルボキシメチルセルローズ、メチルセルローズ、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなどの稠化剤が配合されるのが好ましい。さらには上記液剤中にベンジルアルコール、フェノール、チメロサールなどの殺菌剤および防カビ剤、さらに必要に応じ、シロ糖、塩化ナトリウムなどの等張剤、局所麻酔剤、安定剤、緩衝剤などが含まれていてもよい。また、非経口投与用液剤は、その安定性の観点から、カプセルなどに充填後、冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水を除去し、使用前に凍結乾燥粉末から液剤を再調製することもできる。

本発明の化合物は種々の薬理作用を有し、医薬として有用である。例えば、前記特開昭50-1

(48)

用液剤などの経口剤、注射剤、座剤などの非経口剤などを例示できる。投与されるべき有効成分の量としては特に限定がなく広い範囲から適宜選択されるが、所期の効果を発揮するためには1日当たり体重1kg当たり0.05～10mgとするのがよい。また、投与単位形態中に有効成分を1～500mg含有せしめるのがよい。

本発明において錠剤、カプセル剤、経口用液剤などの経口剤は常法に従って製造される。即ち錠剤は本発明化合物をゼラチン、澱粉、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、滑石、アラビアガムの製剤学的賦形剤と混合し、賦形される。カプセル剤は、本発明化合物を不活性の製剤充填剤もしくは希釈剤と混合し、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセルなどに充填される。経口用液剤のシロップ剤およびエリキシル剤は本発明化合物をシロ糖などの甘味剤、メチル-およびプロピルパラベン類などの防腐剤、着色剤、調味剤などと混合して製造される。また非経口剤は常法にしたがつて製造され、例えば、本発明化合物を減圧した液状組体

(48)

06977、50-142576および54-80188号に記載の類似化合物に比し、優れた血小板凝集抑制作用を示すほか、さらにホスホジエステラーゼ阻害作用、抗潰瘍作用および降圧作用などを有する。さらに、特開昭52-116482号には記載されない上記各作用のほか、消炎作用なども合わせ有する。しかして本発明の化合物は、抗血栓症剤、脳循環改善剤、消炎剤、抗潰瘍剤、降圧剤、抗癌剤、さらにホスホジエステラーゼ阻害剤などとして有用であり、しかも、作用特異性に優れるほか、きわめて毒性も低く、例えば、心搏数増加、心血管肥厚、心筋障害などの副作用もきわめて弱い特徴を有している。

つぎに本発明の化合物の薬理試験結果を示す。

〔薬理試験1〕

血小板凝集抑制作用：

本発明の化合物の血小板凝集抑制作用をボーンの方法〔G.V.R. Born, Nature 927～929頁（1962年）〕により測定した。

すなわち、鼠から採取した血液試料を1000

ADP含有液の透過度

c: PPPの透過度

試験化合物を加えない場合(コントロール)の収率率に対する阻止率(%)をもつて収率抑制作用をみた。

コラーゲン-誘発収率に対する抑制作用を第1表に、ADP-誘発収率に対する抑制作用を第2表に示す。なお、試験化合物は以下のとおりである。これらの化合物中、番号1~18が本発明の化合物であり、14~28の化合物は対照として用いた化合物である。

1. 8-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル
2. 8-(8-(1-ベンジルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル
3. 8-(8-(1-シクロヘキシルメチルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル
4. 6-(4-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル

(52)

5. 1-メチル-6-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル
6. 6-(8-(1-フェニルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル
7. 4-メチル-6-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル
8. 5-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル
9. 1-ベンジル-6-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル
10. 1-アリル-6-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル
11. 1-アセチル-6-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル
12. 6-(1-(4-エチルフェニル)テトラゾール-5-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル
13. 1-(8,4,5-トリメトキシベンゾイル)-6-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル
14. アスピリン
15. 6-(8-(5-メチルチオテトラゾール-1-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル
16. 6-(8-(5-メチルチオテトラゾール-2-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル
17. 6-(8-(テトラゾール-1-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル
18. 5-(2-ビベリジノエトキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル
19. 5-(2-メルホリノエトキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル

(54)

rpmで10分間遠心分離して血小板濃度の高い血清(PRP)を得、さらに8000 rpmで15分間遠心分離して血小板濃度の低い血清(PPP)を得る。得られたPRPをPPPにて適度に希釈してアデノシン・ジホスファート(ADP)-誘発収率試験用PRP試料(血小板濃度: 800,000/㎥)およびコラーゲン-誘発収率試験用PRP試料(血小板濃度: 450,000/㎥)を調製する。

試験化合物 10^{-4} ~ 10^{-6} モルを含有する溶液0.01㎖に、上記調製した各試料0.6㎖を加え、37℃の恒温槽に1分間保持し、これにコラーゲンまたはADP溶液0.07㎖を加え、透過度を測定する。これらの結果をらびに、別途測定したPPPおよびPRPの透過度とより次式に従い収率率を算出し、

$$\text{収率率} = \frac{c-a}{b-a} \times 100$$

式中、a: PRPの透過度

b: 試験化合物およびコラーゲンまたは

(51)

20. 1-メチル-6-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル
21. 6-(8-(1-フェニルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル
22. 4-メチル-6-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル
23. 5-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル
24. 1-ベンジル-6-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル
25. 1-アリル-6-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル
26. 1-アセチル-6-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル
27. 6-(1-(4-エチルフェニル)テトラゾール-5-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル
28. 1-(8,4,5-トリメトキシベンゾイル)-6-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル
29. アスピリン
30. 6-(8-(5-メチルチオテトラゾール-1-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル
31. 6-(8-(5-メチルチオテトラゾール-2-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル
32. 6-(8-(テトラゾール-1-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル
33. 5-(2-ビベリジノエトキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル
34. 5-(2-メルホリノエトキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル

(53)

ジヒドロカルボステリル

20. 5-(8-ビベリジノプロボキシ)-8,4-

-ジヒドロカルボステリル

21. 6-(2-メルホリノエトキシ)-8,4-

ジヒドロカルボステリル

22. 7-(8-ビベリジノプロボキシ)-8,4-

-ジヒドロカルボステリル

23. 8-(2-ビベリジノプロボキシ)-8,4-

-ジヒドロカルボステリル

第1表

試験化合物 番号	コラーゲン誘発凝集に対する阻止率(%)		
	試験化合物濃度		
	10^{-4} モル	10^{-5} モル	10^{-6} モル
1	100	53.5	10.8
2	100	72.5	10.8
8	100	100	24.7
4	100	100	26.8
5	91.5	43.4	18.6
6	100	100	82.8
7	100	100	18.2

(55)

第1表(つづき)

試験化合物 番号	コラーゲン誘発凝集に対する阻止率(%)		
	試験化合物濃度		
	10^{-4} モル	10^{-5} モル	10^{-6} モル
8	98.4	42.4	—
9	92.6	41.5	21.8
10	89.1	44.8	23.2
11	86.8	47.8	—
12	100	85.1	—
13	91.8	45.8	—
14	65	9	7
15	67.4	13.8	—
16	73.4	1.8	—
17	77.4	0	—
18	25	—	—
19	28	—	—
20	27	—	—
21	81	—	—
22	18	—	—
23	12	—	—

(56)

第2表

試験化合物 番号	ADP-誘発凝集に対する阻止率(%)		
	試験化合物濃度		
	10^{-4} モル	10^{-5} モル	10^{-6} モル
1	76.7	69.6	9.6
2	100	45.5	3.7
8	100	64.1	34.2
4	100	69.9	28.7
5	87.8	42.4	21.8
6	100	45.1	26.8
7	100	61.7	28.1
8	90.4	80.2	—
9	76.8	85.2	—
10	81.6	41.7	—
11	79.4	43.2	—
12	78.5	88.9	—
13	75.6	48.4	—
14	7	0	—
15	0	—	—
16	2.8	—	—

(57)

第2表(つづき)

試験化合物 番号	ADP-誘発凝集に対する阻止率(%)		
	試験化合物濃度		
	10^{-4} モル	10^{-5} モル	10^{-6} モル
17	4.8	—	—
18	18	—	—
19	18	—	—
20	15	—	—
21	17	—	—
22	12	—	—
23	14	—	—

〔薬理試験2〕

サイクリックAMPホスホジエステラーゼ阻害作用:

本発明化合物のサイクリックAMPホスホジエステラーゼ阻害作用を、バイオシムカ・エ・バイオフィジカ・アクト(Biochimica et Biophysica Acta)第429巻485~497頁(1976年)およびバイオケミカル・メディシン(

Biochemical Medicine) 第10巻、801~811頁(1974年)に記載の方法に準じて測定した。

すなわち、前記薬理試験1において用いた家兎のPRP試料をさらに8000rpmで10分間遠心して得た血小板に、トリス-HCl緩衝液(50ミリモル)に $MgCl_2$ (1ミリモル)を加えた溶液(pH 7.4、10ml)を加え、ホモゲナイザーで血小板を磨砕し、ついで2回凍結融解し、さらに超音波処理、超遠心分離に付し、その上清を粗酵素液として用いた。

この粗酵素液10mlを、トリス-HCl緩衝液(pH 6.0、50ミリモル)で緩衝化したDEAE-セルロースカラムに通し、同緩衝液80mlで洗浄溶出した。これに酢酸ナトリウム-トリス-HCl緩衝液を用い、リニアグラディエント法にて0.5ml/分の流速にて5mlずつのフラクションに分けて溶出した(総溶出液量、約800ml)。これにより、100マイクロモルの高いサイクリックAMP基質濃度で2ナノモル/ml/分以下の弱い活性

(59)

ムアデノシンを吸着させ、蒸留水で洗浄し、8Nアンモニア水1.5mlで溶出した。この溶出液について、常法により液体シンチレーションカウンターを用いて生成トリチウムアデノシンを計測することにより、ホスホジエステラーゼ活性を測定した。

この結果より、各濃度での試験化合物のホスホジエステラーゼ活性値(V_s)を求め、コントロール(試験化合物を含まない水)の活性値(V_c)とから、次式によつてホスホジエステラーゼ阻害率(%)を算出した。

$$\text{ホスホジエステラーゼ阻害率(\%)} = \frac{V_c - V_s}{V_c} \times 100$$

なお、対照として、公知のパパベリンおよび1-メチル-8-イソブチルキサンテンについても同様に測定した。それらの結果を第8表に示す。

(61)

特開昭56-49378(16)

を有し、かつ、0.4マイクロモルの低いサイクリックAMP基質濃度で100ピコモル/ml/分以上の強い活性を有するフラクションを得、これをサイクリックAMPホスホジエステラーゼとして用いた。

各濃度の試験化合物水溶液0.1mlとサイクリックAMP(トリチウムサイクリックAMP)0.4マイクロモルを含むトリス-HCl緩衝液(pH 8.0、40ミリモル、牛血清アルブミン50μgおよび $MgCl_2$ 4ミリモルを含有)とを混合し、基質濃度0.2mlを調製した。

上記基質液に前記サイクリックAMPホスホジエステラーゼ溶液0.2mlを添加し、80℃で20分間反応させ、トリチウムサイクリックAMPをトリチウム5'-AMPに変えた。この反応液を沸騰水中に浸漬して反応を停止させたのち、氷水中で冷却した。これに純錫(1μg/ml)0.05mlを加えて、80℃で10分間反応させてトリチウム5'-AMPをさらにトリチウムアデノシンに変え、この反応液を陽イオン交換樹脂に通し、トリチウ

(60)

第8表

試験化合物	ホスホジエステラーゼ阻害率(%)			
	試験化合物濃度			
	$10^{-8}M$	$10^{-7}M$	$10^{-6}M$	$10^{-5}M$
8	89.9	73.4	55.2	88.6
4	—	98.4	68.8	50.6
パパベリン	82.4	54.6	7.2	—
1-メチル-8-イソブチルキサンテン	63.4	4.2	—	—

(注) 試験化合物は前記薬理試験1に示したものと同一

(薬理試験8)

脳血流増加作用:

本発明の化合物の脳血流増加作用を、ジャーナル・オブ・サージカル・リサーチ(J. of Surgical Research)、第8巻、第10号、475~481頁(1968年)に記載の方法に準じて測定した。

(62)

すなわち、雑犬(雄、体重12~20kg)を用い、ペントバルビタールナトリウム麻酔下に伏位に固定し、20ml/kg、20回/分の条件下で強制呼吸を行なう。頰骨を露出させ、グラインダーで削除して上矢状静脈洞を露出させ、カニユーレーションにより静脈血を外部へ導く。流出する血流量を電磁血流計、ついで滴数計で10秒間の滴数を測定した。薬物投与前および薬物投与後の増加のピークにおける80秒間の滴数を比較することにより増加率を算出した。薬物はジメチルホルムアミドに溶解させ、生理食塩水で希釈し、大腸静脈に挿入したカニユーレにより投与した。また対照薬としてババベリンを用いた。得られた結果を第4表に示す。

第4表

試験化合物	投与量 (μg/kg)	増加率 (%)
1	80	69.0
2	800	65.8
8	800	71.0
4	800	68.4
6	800	69.9
ババベリン	1000	78.9

(薬理試験4)

降圧作用:

本発明化合物の降圧作用をテイル・カフ法 (Tail Cuff) により、無麻酔下に非吸血的的最高血圧を測定して検査した。

実験はつぎの2種のラットを用いて行なつた。

1) ゴールド・ブラット (Gold blatt) 型二腎性高血圧ラット (RHR): 体重160~180gのウィスター系雄ラットをエーテル麻酔下に左腎動脈に内径0.2mmのレルパークリップをかけ、右腎は断傷のまま残す。手術後、4週間目で最高

(63)

血圧が150mmHg以上のものを1夜絶食して実験に供した。

2) デオキシコルチステロンアセテート (DOCA) / 食塩高血圧ラット (DHR): 体重150~170gのウィスター系雄ラットをエーテル麻酔下に左腎臓を摘出し、手術後、1週間目より週に1回DOCA10mg/kgを皮下投与し、飲料水として1%食塩水を与えた。手術後、5週間目で最高血圧が150mmHg以上のものを1夜絶食して実験に供した。

薬物は経口投与し、血圧を薬物投与前および投与後1、2、4、6および8時間目に測定した。血圧測定はレコーダー (Reclihorix type 88, San-ei instrument) およびエレクトロシグモメノメーター (electro-sphygmomanometer) PE-800 (Narco bio-Systems, Houston) を使用して行なつた。得られた結果を第5表に示す。

第5表

試験化合物	投与量 (μg/kg)	使用ラット	投与前値 (mmHg)	薬物投与後の最高血圧 (mmHg) の経時的変化				
				1時間後	2時間後	4時間後	6時間後	8時間後
8	80	RHR	227.6±8.2	-82.8±8.2	-21.2±5.7	-21.7±7.5	-24.7±10.4	-
		DHR	192.7±9.9	-10.7±10.6	-15.2±11.2	-12.5±15.8	-18.1±9.6	-
4	80	RHR	197.5±8.4	-9.5±10.4	-12.8±8.9	-34.9±19.8	-30.4±8.6	-19.7±8.4
		DHR	186.8±2.8	-8.4±10.3	-11.5±8.5	-14.8±7.7	-20.2±14.0	-21.8±19.1

(注) データは最高血圧の薬物投与前値 (平均値±標準誤差) および投与後各時間ごとの投与前値からの変化分 (平均値±標準誤差) で示した。

(65)

-771-

(66)

前記薬理試験結果から明らかなように、本発明の化合物は、公知のアスピリン、特開昭54-8018.8号に記載の化合物(試験化合物15~17)および特開昭50-106977号および50-142576号に記載の化合物(試験化合物18~28)に比べて顕著な血小板凝集抑制作用を有している。さらに、公知のパバリンおよび1-メチル-8-イソブチルキサンチンに比し、本発明の化合物は顕著な、しかも選択的なサイクリックA型Pホスホリエステラーゼ阻害作用を有している。また、本発明の化合物は顕著な脳血流量増加作用ならびに優れた降圧作用を有している。

本発明の化合物は、さらに低毒性である特徴を有し、例えば、前記試験化合物1~18について、マウスに経口投与してその急性毒性(LD₅₀)を測定したところ、いずれも1000mg以上であった。

つぎに参考例、実施例および製造例を挙げて本発明をさらに具体的に説明する。

参考例1

(67)

ール、無色液体、沸点180~168℃/2.0mmHg

参考例2

乾燥ベンゼン150mlにN-クロロアセチルシクロヘキシルアミン17.6gを加え、外部を水冷して内温を150℃以下に保ちながらPCl₅2.4gを添加する。添加後、室温にて2時間攪拌し、反応液をエバポレーターにて、浴温50℃以下で約半量まで濃縮する。濃縮した溶液に10%HN₃ベンゼン溶液100mlを、攪拌下、内温を150℃以下に保ちつつ90分を要して滴下する。滴下後、反応液を1夜放置し、この混合液を攪拌下に8時間加熱濃縮する。残液にクロロホルム200mlを加えて抽出し、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、5%塩酸、水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。乾燥剤を除去後、母液を濃縮し、残液をクロロホルム-石油エーテルから再結晶して、無色針状晶の1-シクロヘキシル-5-クロロメチルテトラゾール18.1gを得る。融点101~108.5℃

参考例4~18

(68)

乾燥ベンゼン200mlにN-1-クロロブチルシクロヘキシルアミン80.6gを加え、外部を水冷して内温を20℃以下に保ちながら、PCl₅8.6gを攪拌下に添加する。添加し、室温にて2時間攪拌後、反応液をエバポレーターにて、浴温50℃以下で、約半量まで濃縮する。濃縮した液に10%HN₃を含むベンゼン140mlを、攪拌下、内温を15℃以下に保ちつつ90分を要して滴下する。滴下後、反応液を1夜室温で放置する。この混合液を攪拌下に8時間濃縮したのち、濃縮する。得られた濃縮液にクロロホルム200mlを加えて抽出する。クロロホルム層を5%NaHCO₃水および水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥する。乾燥剤を除去後、母液を濃縮し、残液を含むイソプロパノールから再結晶して無色針状晶の1-シクロヘキシル-5-1-クロロプロピルテトラゾール2.8gを得る。融点82~85℃

参考例2

上記参考例1と同様にして下記の化合物を得る。

1-エチル-5-1-クロロプロピルテトラゾール

(68)

参考例3と同様にして下記の化合物を得る。

1-ベンジル-5-1-クロロプロピルテトラゾール、無色液体、沸点171~175℃(1.5mmHg)

1-フェニル-5-1-クロロプロピルテトラゾール、無色液体、沸点205~210℃(9mmHg)

1-イソプロピル-5-1-クロロプロピルテトラゾール、無色液体、NMR δ^{ppm}_{CDCl₃}、ppm
1.55(d, 6H)、2.8(m, 2H)、(TM 8) 2.95(t, 2H)、3.65(d, 2H)、4.7(m, 1H)

1-シクロペンチル-5-1-クロロプロピルテトラゾール、無色液体、NMR δ^{ppm}_{CDCl₃}(TM 8) 1.5~2.7(m, 10H)、3.1(t, 2H)、3.7(t, 2H)、4.6~5.0(m, 1H)

1-シクロヘキシルメチル-5-1-クロロプロピルテトラゾール、無色液体、NMR δ^{ppm}_{CDCl₃}(TM 8) 0.8~2.7(m, 18H)、3.0(t, 2H)、3.75(t, 2H)、4.15(d, 2H)

(70)

1-シクロオクチル-5-(γ -クロロプロピル)テトラゾール、無色液体、NMR δ CDC δ_3 (TMR) 1.85~2.65 (m, 16H)、3.0 (t, 2H)、3.67 (t, 2H)、4.2~4.7 (m, 1H)

1-ヘキシル-5-(4-クロロブチル)テトラゾール、無色液体、NMR δ CDC δ_3 (TMR) 0.8~2.8 (m, 14H)、2.6~3.1 (m, 2H)、3.85~3.77 (m, 2H)、3.90~4.50 (m, 1H)

1-ベンジル-5-クロロメチルテトラゾール、無色液体、NMR δ CDC δ_3 (TMR) 4.67 (s, 2H)、5.85 (s, 2H)、7.1~7.6 (m, 5H)

1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-5-クロロメチルテトラゾール、黄色液体、NMR δ CDC δ_3 (TMR) 4.8 (s, 2H)、7.76 (d, 1H)、8.25~8.60 (m, 2H)

1-(4-エチルフェニル)-5-クロロメチルテトラゾール、無色液体、NMR δ CDC δ_3 (

(71)

チリル 8.22 g および DBU 8.51 ml を加え、還流、攪拌下に、1-ベンジル-5-(γ -ブドプロピル)テトラゾール 7 g のエタノール 100 ml 溶液を 90 分を要して滴下する。滴下後、還流を 5 時間行ない濃縮する。残渣にクロロホルム 800 ml を加えて、希 NaOH 水、希塩酸、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去後、残渣を含水エタノールから再結晶して無色針状品の 6-(8-(1-ベンジルテトラゾール-5-イル)プロボキシ)カルボステリル 4 g を得る。融点 152~154℃

実施例 8~89

実施例 2 と同様にして下記化合物を得る。

4-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロボキシ)カルボステリル、無色針状品、融点 247~249℃

5-(8-(1-ベンジルテトラゾール-5-イル)プロボキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル、無色針状品、融点 172~172.5℃

5-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-

(73)

TMR) 1.8 (t, 8H)、2.75 (q, 2H)、4.8 (s, 2H)、7.48 (s, 4H)

実施例 1

イソプロパノール 100 ml に 6-ヒドロキシ-1-メチルカルボステリル 2.68 g および DBU (1,5-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセン-5) 2.64 ml を加え、還流攪拌下に、1-シクロヘキシル-5-(γ -ブドプロピル)テトラゾール 5.7 g のイソプロパノール 100 ml 溶液を 90 分を要して滴下する。滴下後、還流攪拌を 5 時間行ない濃縮する。残渣、クロロホルム 800 ml を加えて抽出し、希 NaOH 水、希塩酸、水で洗浄する。硫酸ナトリウムで乾燥後、クロロホルムを留去し、残渣をアセトンから再結晶して、無色針状品の 1-メチル-8-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロボキシ)カルボステリル 4.8 g を得る。融点 150~151.5℃

実施例 2

エタノール 100 ml に 6-ヒドロキシカルボス

(72)

イルメトキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル、無色針状品、融点 219.5~221℃

1-ベンゾイル-5-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イルメトキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル、無色針状品、融点 156~157℃

5-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロボキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル、無色針状品、融点 220~221.5℃

5-(8-(1-シクロペンチルテトラゾール-5-イル)プロボキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル、無色針状品、融点 199.5~200℃

6-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イルメトキシ)カルボステリル、無色針状品、融点 278~281℃

6-(8-(1-フェニルテトラゾール-5-イル)プロボキシ)カルボステリル、無色針状品、融点 178~174℃

(74)

4-メチル-6-(8-(1-シクロヘキシル
テトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボス
チリル、無色針状品、融点226~228℃

6-(1-ベンジルテトラゾール-5-イルメ
トキシ)カルボステリル、無色針状品、融点28
8.5~285℃

6-(8-(1-シクロヘキシルメチルテトラ
ゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、
無色針状品、融点175~175.5℃

6-(4-(1-シクロヘキシルテトラゾール
-5-イル)ブトキシ)カルボステリル、無色針
状品177.5~178.5℃

1-ベンジル-6-(8-(1-シクロヘキシ
ルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボ
ステリル、無色針状品、融点189~140℃

1-アリル-6-(8-(1-シクロヘキシル
テトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボス
チリル、無色針状品、融点102~108.5℃

6-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール
-5-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカル

(75)

ゾール-5-イルメトキシ)-8,4-ジヒドロカ
ルボステリル、無色シロップ、NMR δ CDC Cl_3
(TMS) 1.2 (t, 8H), 2.85~3.25 (m, 6H), 5.2 (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 6.6~6.9 (m, 2H), 7.0~7.5 (m, 6H)

1-エチル-6-(8-(1-シクロヘキシル
テトラゾール-5-イル)プロポキシ)-8,4-
ジヒドロカルボステリル、無色板状品、融点10
6.5~108.5℃

6-(1-(2-クロル-4-ニトロフェニル)
テトラゾール-5-イルメトキシ)-8,4-ジ
ヒドロカルボステリル、黄色粒状品、融点214.
5~216℃(分解)

6-(1-(4-エチルフェニル)テトラゾー
ル-5-イルメトキシ)-8,4-ジヒドロカルボ
ステリル、無色針状品、融点149~149.5℃

1-(8,4,5-トリメトキシベンゾイル)-6
-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5
-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボス

(77)

ボステリル、無色針状品、融点154.5~155.
5℃

1-フェチル-6-(8-(1-シクロヘキシ
ルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)-8,4
-ジヒドロカルボステリル、無色針状品、融点1
24~126.5℃

6-(8-(1-ベンジルテトラゾール-5-
イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリ
ル、無色針状品、融点186.5~188℃

6-(8-(1-フェニルテトラゾール-5-
イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステ
リル、無色針状品、融点159~160.5℃

6-(8-(1-シクロヘキシルメチルテトラ
ゾール-5-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒド
ロカルボステリル、無色針状品、融点187~1
88℃

6-(4-(1-シクロヘキシルテトラゾール
-5-イル)ブトキシ)-8,4-ジヒドロカルボ
ステリル、無色針状品、融点148~150.5℃

1-プロピオニル-6-(1-ベンジルテトラ

(76)

チリル、無色針状品、融点57~59℃

7-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール
-5-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカル
ボステリル、無色針状品、融点171.5~178.
5℃

7-(8-(1-フェニルテトラゾール-5-
イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステ
リル、無色針状品、融点159~161.5℃

4-メチル-7-(8-(1-シクロヘキシル
テトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボス
チリル、無色針状品、融点286~288℃

7-(1-ベンジルテトラゾール-5-イルメ
トキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル、無色
粒状品、融点178.5~180.0℃

8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-
イルメトキシ)カルボステリル、無色針状品、融
点216~217℃

8-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール
-5-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカル
ボステリル、無色針状品、融点164.5~166

(78)

て

8-(8-(1-シクロオクチルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル、無色粒状品、融点145~146℃
 イソプロピルテトラゾール-5-イル)

8-(8-(1-[△]プロポキシ)カルボステリル、無色針状品、融点174~176℃

8-(1-ベンジルテトラゾール-5-イルメトキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル、無色針状品、融点165~167℃

8-(8-(1-(^β-3,4-ジメトキシフェニル)テトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、無色葉状品、融点206~208℃

実施例40

ジメチルホルムアミド80mlに、8-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル1.8gを溶解させ、外部水冷下、洗拌しながら水酸化ナトリウム0.14gを添加し、1時間攪拌する。これにアセチルクロリド0.41mlを滴下する。滴

(79)

リル、無色針状品、融点57~59℃

1-プロピオン-6-(1-ベンジルテトラゾール-5-イルメトキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル、無色シロップ状、NMR(CDC₃(TMS) 1.2(t, 3H)、2.85~3.25(m, 6H)、5.2(s, 2H)、5.6-5.8(s, 2H)、6.6~6.9(m, 2H)、7.0~7.5(m, 6H)

実施例44

ジメチルホルムアミド50mlに、8-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル1.8gを溶解させ、外部水冷下、洗拌しながら水酸化ナトリウム0.15gを添加し80分攪拌する。これに臭化アリル0.52mlを滴下する。室温にて2時間攪拌したのち濃縮し、残渣をクロロホルムで抽出し、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥する。乾燥剤を除去し、母液を濃縮後、残渣をクロロホルムに溶解させ、水洗後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール(50:1)

(81)

下後、室温にて2時間攪拌し、クロロホルムで抽出する(100mlで3回)。クロロホルム溶液を飽和食塩水で充分洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル)に付し、最初に溶出してくる分画を濃縮し、クロロホルム-石油エーテルから再結晶して、無色針状品の1-アセチル-8-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル1.1gを得る。融点124~126.5℃

実施例41~43

実施例40と同様にして、下記化合物を得る。

1-ベンゾイル-6-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イルメトキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル、無色針状品、融点156~157℃

1-(8,4,5-トリメトキシベンゾイル)-6-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステ

(80)

リルに付す。溶出液を濃縮後、残渣をクロロホルム-石油エーテルから再結晶して無色針状品の1-アリル-6-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル1.2gを得る。融点102~103.5℃

実施例45~47

実施例44と同様にして、下記化合物を得る。

1-メチル-6-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、無色針状品、融点150~151.5℃

1-ベンジル-6-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)カルボステリル、無色針状品、融点139~140℃

1-エチル-6-(8-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プロポキシ)-8,4-ジヒドロカルボステリル、無色板状品、融点106.5~108.5℃

実施例48

純度の調製

(82)

配 合	量 (g)
6-[8-(1-シクロヘキシル テトラゾール-5-イル)プロポ キシ]-8,4-ジヒドロカルボス チリル	5
乳糖(日本薬局方)	50
コーンスターチ(日本薬局方)	25
結晶セルローズ(日本薬局方)	25
メチルセルローズ(日本薬局方)	1.5
ステアリン酸マグネシウム(日本薬局方)	1

上記本発明の化合物、乳糖、コーンスターチおよび結晶セルローズを充分混合し、メチルセルローズの5%水溶液で顆粒化し、200メッシュの篩に通して注意深く乾燥し、これを常法により打錠して錠剤1000錠を調製する。

実施例49

カプセル剤の調製

配 合	量 (g)
6-[8-(1-ベンジルテトラゾール- 5-イル)プロポキシ]カルボステリル	10

(88)

メチル-パラベン(日本薬局方)	0.18
プロピル-パラベン(日本薬局方)	0.02
注射用蒸留水	100(ml)

上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウムおよび塩化ナトリウムを攪拌しながら80℃で上記の約半量の蒸留水に溶解し、その溶液を40℃まで冷却し、本発明の化合物、ポリエチレングリコールおよびポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートをその溶液中に溶解し、その溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調製し、適当なフィルムコーバーを用いて滅菌ろ過することにより滅菌して注射剤を調製する。

特許出願人 大塚製薬株式会社

代理人 弁護士 青山 稔 ほか2名

(85)

乳糖(日本薬局方)	80
澱粉(日本薬局方)	80
滑石(日本薬局方)	5
ステアリン酸マグネシウム(日本薬局方)	1

上記成分を細かく粉末にし、均一な混合物になるように充分攪拌したのち所望の寸法を有する経口投与用のゼラチンカプセルに充填し、カプセル1000個を調製する。

実施例50

注射剤の調製

配 合	量 (g)
6-[8-(1-ベンジルテトラ ゾール-5-イル)プロポキシ] カルボステリル	1
ポリエチレングリコール(分子量: 4000)(日本薬局方)	0.8
塩化ナトリウム(日本薬局方)	0.9
ポリオキシエチレンソルビタン モノオレエート(日本薬局方)	0.4
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.1

(84)

手続補正書(自発)

昭和55年1月16日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和54年特許願第 108888 号

2. 発明の名称

テトラゾリルアルコキシカルボステリル誘導体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都千代田区神田町2丁目9番地

名称 大塚製薬株式会社

4. 代理人

住所 大阪府大阪市東区本町2-10 本町ビル内

氏名 弁護士(8214) 青山 稔 ほか2名

5. 補正命令の日付 自発

6. 補正の対象 明細書の「発明の詳細な説明」の欄

7.補正の内容

(1)明細書第79頁18行と14行の間につきの
文言を挿入する。

「 6-[4-(1-シクロヘキシルメチルテト
ラゾール-6-イル)ブトキシ]-8,4-ジヒド
ロカルボステリル、無色針状晶、融点141~1
48℃」

以 上

(2)

特許法第17条の2の規定による補正の掲載

昭和 54 年特許願第 108389 号(特開昭 56- 49378 号 昭和 56 年 5 月 2 日 発行 公開特許公報 56- 494 号掲載)については特許法第17条の2の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。 3 (2)

Int. Cl.	識別記号	庁内整理番号
C07D401/12		7431-4C
A61K 31/47	ABU	
/// C07D401/12	AED	
215/00		
257/00)		

手続補正書(口発)

昭和58年12月16日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和54年特許願第 108389 号

2. 発明の名称

テトラゾリルアルコキシカルボスチリル誘導体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都千代田区神田司町2丁目9番地

名称 大塚製薬株式会社

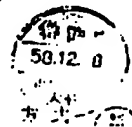
4. 代理人

住所 大阪府大阪市東区本町2-10 本町ビル内

氏名 芥野士(6214) 青 山 滋 ほか 2 名

5. 補正命令の日付 : 自発(審査請求書と同時に提出)

6. 補正の対象 : 明細書の「特許請求の範囲」および「発明の詳細な説明」の欄



7. 補正の内容

(1)明細書第1~11頁の特許請求の範囲を別紙のとおり補正する。

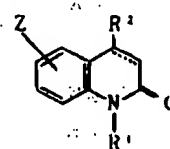
(2)同書第69頁5行および9~10行の「150℃」を「15℃」と補正する。

以上

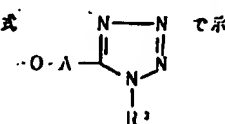
(別紙)

2. 特許請求の範囲

(1)一般式

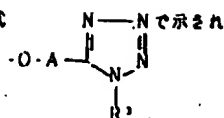


[式中、R¹は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基またはフェニルアルキル基、R²は水素原子、低級アルキル基または、式

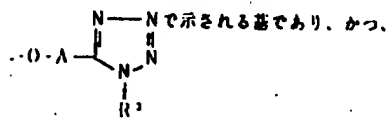


される基、R³は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、フェニル基またはフェニルアルキル基、Aは低級アルキレン基

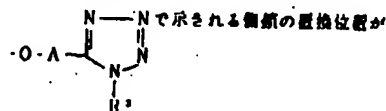
Zは水素原子または式



る基であって、その置換位置は5, 6, 7または8位であり、カルボステリルの3位と4位の炭素間結合は一重結合または二重結合を示す。さらに上記のベンゾイル基、フェニルアルキル基およびフェニル基のフェニル環は置換基を有していてもよい。ただし、ZとHとはいずれか一方が式

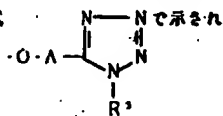


両者が共に水素であることはなく、また、R¹およびR²が水素原子、Aがトリノチレン基、式

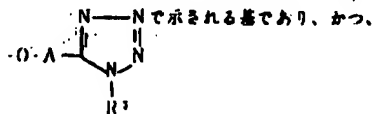


カルボステリルの6位であって、カルボステリルの3位と4位の炭素間結合が二重結合を示す場合

たはフェニルアルキル基、Aは低級アルキレン基、Zは水素原子または式



る基であって、その置換位置は5, 6, 7または8位であり、カルボステリルの3位と4位の炭素間結合は一重結合または二重結合を示す。さらに上記のベンゾイル基、フェニルアルキル基およびフェニル基のフェニル環は置換基を有していてもよい。ただし、ZとR²とはいずれか一方が式



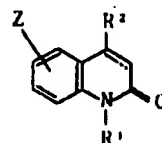
両者が共に水素であることはなく、また、R¹およびR²が水素原子、Aがトリノチレン基、式

には、R²は低級アルキル基またはシクロアルキル基以外の基である]

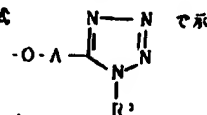
で示される化合物。

(2)該化合物が6-[4-(1-シクロヘキシルテラゾール-5-イル)ブトキシ]-3,4-ジヒドロカルボステリルである前記第(1)項の化合物。

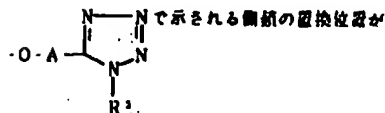
(3)一般式



[式中、R¹は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基またはフェニルアルキル基、R²は水素原子、低級アルキル基または、式



される基、R²は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、フェニル基ま

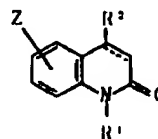


カルボステリルの6位であって、カルボステリルの3位と4位の炭素間結合が二重結合を示す場合には、R²は低級アルキル基またはシクロアルキル基以外の基である]

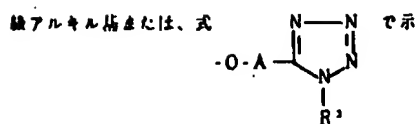
で示される化合物を有効成分とする抗血栓剤。

(4)該化合物が6-[4-(1-シクロヘキシルテラゾール-5-イル)ブトキシ]-3,4-ジヒドロカルボステリルである前記第(3)項の抗血栓剤。

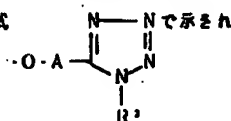
(5)一般式



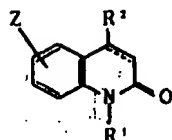
[式中、R¹は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基またはフェニルアルキル基、R²は水素原子、低



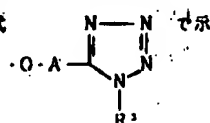
される基、 R^2 は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、フェニル基またはフェニルアルキル基、 A は低級アルキレン基、 Z は水素原子または式



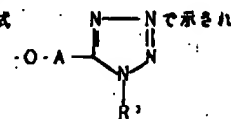
る基であって、その置換位置は5, 6, 7または8位であり、カルボスチリルの3位と4位の炭素間結合は一重結合または二重結合を示す。さらに上記のベンゾイル基、フェニルアルキル基およびフェニル基のフェニル環は置換基を有していてもよい。ただし、 Z と R^2 とはいずれか一方が式



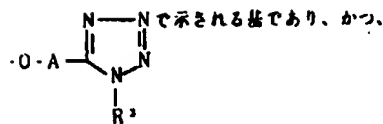
「式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基またはフェニルアルキル基、 R^2 は水素原子、低級アルキル基または、式



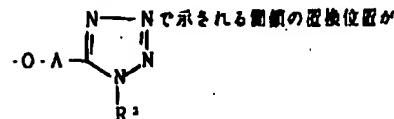
される基、 R^2 は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、フェニル基またはフェニルアルキル基、 A は低級アルキレン基、 Z は水素原子または式



る基であって、その置換位置は5, 6, 7または8位であり、カルボスチリルの3位と4位の炭素間結合は一重結合または二重結合を示す。さらに



両者が共に水素であることはなく、また、 R^1 および R^2 が水素原子、 A がトリメチレン基、式



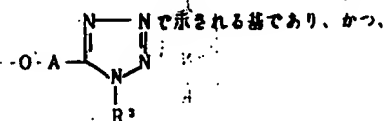
カルボスチリルの6位であって、カルボスチリルの3位と4位の炭素間結合が二重結合を示す場合には、 R^2 は低級アルキル基またはシクロアルキル基以外の基である]

で示される化合物を有効成分とするホスホジエステラーゼ阻害剤。

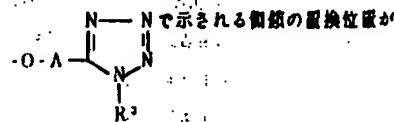
(8)該化合物が6-[4-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)ブトキシ]-3, 4-ジヒドロカルボスチリルである前記第(5)項のホスホジエステラーゼ阻害剤。

(7)一般式

上記のベンゾイル基、フェニルアルキル基およびフェニル基のフェニル環は置換基を有していてもよい。ただし、 Z と R^2 とはいずれか一方が式



両者が共に水素であることはなく、また、 R^1 および R^2 が水素原子、 A がトリメチレン基、式

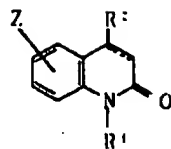


カルボスチリルの6位であって、カルボスチリルの3位と4位の炭素間結合が二重結合を示す場合には、 R^2 は低級アルキル基またはシクロアルキル基以外の基である]

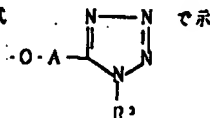
で示される化合物を有効成分とする脳新陳代謝剤。

(8)該化合物が6-[4-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)ブトキシ]-3, 4-ジヒドロカルボスチリルである前記第(7)項の脳新陳代謝剤。

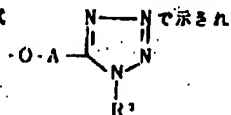
(9)一般式



[式中、R¹は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基またはフェニルアルキル基、R²は水素原子、低級アルキル基または、式

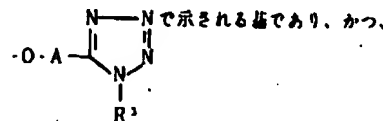


される基、R³は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、フェニル基またはフェニルアルキル基、Aは低級アルキレン基、Zは水素原子または式

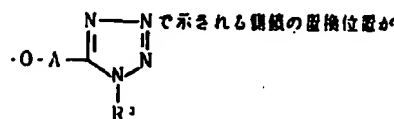


る基であって、その置換位置は5, 6, 7または8位であり、カルボスチリルの3位と4位の炭素間

結合は一重結合または二重結合を示す。さらに上記のベンゾイル基、フェニルアルキル基およびフェニル基のフェニル環は置換基を有していてもよい。ただし、ZとR²とはいずれか一方が式



両者が共に水素であることはなく、また、R¹およびR²が水素原子、Aがトリメチレン基、式



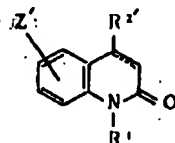
カルボスチリルの6位であって、カルボスチリルの3位と4位の炭素間結合が二重結合を示す場合には、R³は低級アルキル基またはシクロアルキル基以外の基である]

で示される化合物を有効成分とする降圧剤。

(10)該化合物が6-[4-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)ブトキシ]-3,4-ジヒドロ

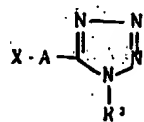
カルボスチリルである前記第(9)項の降圧剤。

(11)一般式



[式中、R¹およびカルボスチリルの3位と4位の炭素間結合は後記と同じ、Z'は水素原子またはヒドロキシ基、R²は水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ基である。ただし、Z'とR²とはいずれか一方がヒドロキシ基であり、かつ、両者が共に水素原子であることはない]

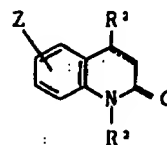
で示されるヒドロキシカルボスチリルと一般式



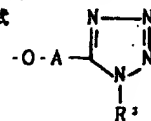
[式中、R³およびAは後記に同じ、Xはハロゲン原子である]

で示されるテトラゾール誘導体とを反応させるこ

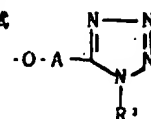
とを特徴とする一般式



[式中、R¹は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基またはフェニルアルキル基、R²は水素原子、低級アルキル基または、式

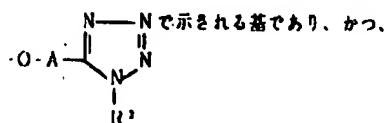


される基、R³は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、フェニル基またはフェニルアルキル基、Aは低級アルキレン基、Zは水素原子または式

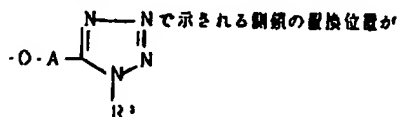


る基であって、その置換位置は5, 6, 7または8位であり、カルボスチリルの3位と4位の炭素間

結合は一重結合または二重結合を示す。さらに上記のベンゾイル基、フェニルアルキル基およびフェニル基のフェニル環は置換基を有していてもよい。ただし、ZとR²とはいずれか一方が式



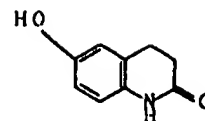
両者が共に水素であることはなく、また、R¹およびR²が水素原子、Aがトリメチレン基、式



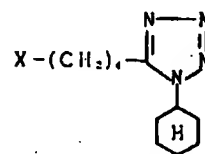
カルボステリルの6位であって、カルボステリルの3位と4位の炭素間結合が二重結合を示す場合には、R²は低級アルキル基またはシクロアルキル基以外の基である]

で示される化合物の製造法。

(12)式

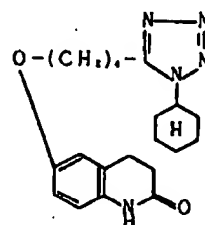


で示される化合物を、式



(式中、Xはハロゲン原子である)

で示される化合物と反応させて、式



で示される6-[4-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)ブトキシ]-3,4-ジヒドロカルボステリルを製造する前記第(11)項の製造法。